

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



# AUSLEGESCHRIFT

## 1204 363



Int. Cl.:

A 61 k

Deutsche Kl.: 30 h - 9/02

Nummer: 1 204 363  
 Aktenzeichen: H 53530 IV a/30 h  
 Anmeldetag: 14. August 1964  
 Auslegetag: 4. November 1965

1

Die nachfolgend geschilderte Erfindung bezieht sich auf orale Arzneiformen, wie Granulaten, Tabletten, Gelatinekapseln und Dragées, die den Hauptanteil des in ihnen enthaltenen Arzneistoffes weder im Magen noch in den oberen Abschnitten des Dünndarms, sondern erst in den unteren Abschnitten des Dünndarms und im Dickdarm abgeben.

Wenn ein Arzneistoff aus einem Granulat, aus einer Tablette, einer Gelatinekapsel oder einem Dragée im Magen nicht freigegeben werden soll, weil er entweder im Magen durch die Salzsäure und/oder die Fermente des Magensaftes abgebaut wird oder weil er die Magenschleimhaut reizt, so wird in der Regel der Arzneiformling (Granulatkorn, Tablette, Gelatinekapsel, Dragékern, Non-pareils-Körner, Samenkörner) mit Hüllen versehen, die vom Magensaft nicht angegriffen, nicht gelöst oder nicht verdaut werden. Eine Möglichkeit besteht darin, daß der Arzneiformling mit sogenannten magensaftresistenten Lacksubstanzen überzogen ist, die der Einwirkung der Magensäure (Salzsäure) widerstehen, so aber nicht derjenigen der alkalischen Verdauungssäfte des Zwölffingerdarms und der oberen Abschnitte des Dünndarms. Dort wird das Innere des Arzneiformlings freigelegt und aufgelöst oder zum Zerfall gebracht, so daß der Arzneistoff frei wird. Ferner lassen sich Arzneiformlinge mit Fetten oder Wachsen überziehen, die ebenfalls nicht von der Magensäure angegriffen werden, aber auch nur sehr langsam und unvollständig vom Alkali des Darmsaftes, wenn nicht zusätzlich die Wirkung der Darmsaft- und Pankreasenzyme, vor allem der Lipase, und die benetzende und emulgierende Wirkung der Galle dazukämen.

Keine dieser Maßnahmen ist jedoch imstande, die Freigabe eines Arzneistoffes über den Zwölffingerdarm (Duodenum) und über die oberen Abschnitte des Dünndarms (Jejunum) hinaus völlig oder mindestens größtenteils aufzuhalten und die Freigabe des Arzneistoffes erst dann einzuleiten, wenn die Arzneizubereitung die unteren Abschnitte des Zwölffingerdarms (Ileum) oder gar den Dickdarm (Colon) erreicht hat. Wenn deshalb der Arzneistoff außer im Magen auch im Duodenum und im Jejunum reizt und Nebenwirkungen (z. B. Bauchschmerzen, Erbrechen) verursacht und erst im dicker gewordenen Darminhalt des Ileums und des Colons besser verträglich oder sogar völlig verträglich ist, so nützen die oben angegebenen Maßnahmen nichts. Dies trifft auch für Fälle zu, in denen der Arzneistoff, obwohl er nicht magen- oder dünndarmreizend wirkt, erst im Ileum oder Colon freigesetzt werden soll, da er erst dort seine Wirkung auszuüben hat.

Verfahren zur Herstellung einer oralen Arzneizubereitung, die ihren Wirkstoff erst im Ileum abgibt

Anmelder:

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,  
Basel (Schweiz)

Vertreter:

Dr. G. Schmitt, Rechtsanwalt,  
Lörrach (Bad.), Friedrichstr. 3

Als Erfinder benannt:

Dr. Kurt Münzel, Riehen (Schweiz)

Beanspruchte Priorität:

Schweiz vom 10. September 1963 (11 155)

2

Die Gründe, weshalb diese Maßnahmen nicht die Abgabe des Arzneistoffes so lange verzögern, bis die Arzneiform in den Ileum gelangt, gehen aus dem oben Gesagten hervor: der magensaftresistente Lacküberzug löst sich, sobald der Darminhalt alkalisch wird, und der Fett- oder Wachsüberzug wird verdaut, sobald er mit den Enzymen des Duodenums in Berührung kommt.

In Wirklichkeit liegen jedoch wegen der großen physiologischen Schwankungen, die im Magendarmkanal vorkommen, die Verhältnisse oftmals noch ungünstiger. In zahlreichen Fällen reagiert der Magensaft wegen altersabhängigen Rückgangs der Säuresekretion oder wegen des rückfließenden alkalischen Duodenalsaftes schwach sauer bis neutral, unter Umständen sogar leicht alkalisch, so daß die magensaftresistenten Lackfilme von einem pH = 4 an zu quellen und sich zu lösen beginnen und den Arzneistoff bereits im Magen freizugeben beginnen. Fett- oder Wachsüberzüge sind zwar in ihrer Haltbarkeit ziemlich unabhängig vom pH, sind aber mechanisch nicht besonders fest und werden deshalb öfters durch die Peristaltik des Magens beschädigt, so daß sie den Inhalt freigeben, besonders wenn es sich um Fette oder Wachse handelt, deren Bestandteile bei Temperaturen bis zu 37°C völlig oder zu einem großen Teil schmelzen. Nicht unerwähnt soll bleiben, daß ein Überzüge mit Fetten und Wachsen technisch schwierig

509 920/369

1 204 363

3

rig ist und auch bei der Herstellung im kleinen nur unbefriedigend gelingt.

Eine Magensaftresistenz im Fall subazider und neutraler Magensafts oder im Fall eines alkalisch reagierenden Speisebreis, lässt sich erreichen, wenn säurelösliche Lacke verwendet werden. Während als magensaftresistente, säureunlösliche, nicht darmresistente Lacksubstanzen meist Polyelectrolyte mit Karboxylgruppen in Betracht kommen, handelt es sich bei säurelöslichen, nicht magensaftresistente, aber darmresistente Lacksubstanzen um Polyelectrolyte mit zahlreichen basischen Aminogruppen. Selbstverständlich vermögen diese Lacksubstanzen die Freigabe des Arzneistoffes in normalem, d. h. saurem Magensaft nicht zu verhindern, da sie darin sofort quellen und sich lösen. Hingegen vermag eine zweckmäßige Kombination von säureunlöslicher, magensaftresistenter und nicht darmresistenter Lacksubstanz einerseits und von säurelöslicher, nicht magensaftresistenter, darmresistenter Lacksubstanz andererseits die Wirkstofffreigabe sowohl im sauren wie im subaziden als auch im alkalisch reagierenden Magensaft aufzuhalten, wenn die Lackschichten in richtiger Reihenfolge, in geeigneter Menge und/oder in geeigneter Anzahl aufgetragen werden.

Die erfundungsgemäße Arzneizubereitung ist demgemäß dadurch gekennzeichnet, daß sie aus einem Kern (Tablette, Granulatkorn, Gelatinekapsel) und von innen nach außen aus einem säurelöslichen, alkali- und darmresistenter Überzug, einer wasserlöslichen Zwischenschicht und schließlich aus einem alkalidichten, säure- und magensaftresistenter Überzug besteht. Auf den Kern, der den wasserlöslichen Arzneistoff enthält, wird also zuerst ein Lackfilm aus einer säurelöslichen Lacksubstanz aufgetragen. Es ist freigeatet, diesen Lackfilm nicht direkt auf den Arzneistoffkern aufzutragen, sondern zuerst nach bekannten Verfahrensmethoden eine geeignete hydrophile Träger- oder Isolierschicht aufzudragen, z. B. aus Zuckersirupen mit oder ohne Schleimstoffe oder aus Lösungen von festen Polyäthylenglykolen. Auf den Lackfilm aus der säurelöslichen Lacksubstanz folgt eine isolierende Zwischenschicht, die durch Aufdrägieren der vorhin genannten hydrophilen Lösungen entsteht. Auf diese Schicht wird sodann die Lösung einer magensaftresistente Lacksubstanz aufgetragen. Damit kann es sein Bewenden haben; es läßt sich aber auch nochmals eine äußerste Schlußschicht aufdrägieren, die aus einer der vorhin genannten hydrophilen Lösungen erhalten wird. Diesen können noch Farbstoffe zugesetzt sein. Durch Glätzen und Polieren nach üblichen Verfahrensmethoden wird schließlich noch die äußerliche Eleganz des Arzneiformlings herbeigeführt.

Die Funktion der beiden Lackfilme verläuft nun wie folgt:

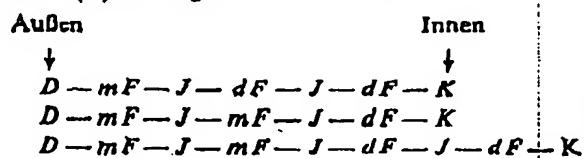
Der Arzneiformling gelangt in den Magen mit normalem saurem Magensaft. Die äußerste hydrophile Schicht löst sich, nicht aber der magensaftresistente Lackfilm. Der Arzneiformling wird deshalb nicht weiter zerfallen, sondern intakt bleiben, solange die Umgebung sauer reagiert. Erst wenn beim Weiterwandern des Arzneiformlings im Magen-Darm-Kanal das Milieu schwach sauer, neutral oder leicht alkalisch wird, quillt der magensaftresistente Lackfilm und löst sich auf. Nach ihm löst sich die isolierende hydrophile Zwischenschicht auf. Der darmresistente Lackfilm hingegen bleibt erhalten, und da nach der Passage des

Magens im Magen-Darm-Kanal keine saure Reaktion mehr auftritt, löst er sich nicht, und der Rest des Arzneiformlings zerfällt folglich nicht. Trotzdem wird der Arzneistoff, wenn er wasserlöslich ist, freigegeben, aber nur allmählich, was aber bei den Arzneistoffen, die für diese hier geschilderte Arzneizubereitung mit später Wirkstoffabgabe in Frage kommen, gerade erwünscht ist. Es ist bekannt, daß je nach der Zusammensetzung der Lacklösungen sowohl einer magensaftresistente als auch einer darmresistente Lacksubstanz der nach dem Aufdrägieren und Trocknen entstehende Film nicht völlig dicht, sondern porös ist und gewissermaßen eine semipermeable Membran bildet. Die Porosität kann beispielsweise auch vermindert werden durch Einstreuon fester Substanzen, wie Talk, Pigmente oder Kalzium- und Magnesiumstearat. Weiterhin wird zwar nicht die Porosität, aber die Länge der Poren durch Auftragen größerer Mengen von Lacklösung variiert, so daß die Diffusionsvorgänge, mit deren Hilfe trotz der Intaktheit des Lackfilms ein Herauswandern des Arzneistoffes möglich ist, zwar nicht aufgehoben, aber in weitem Maße langsamer oder rascher gestaltet werden können.

Aber auch in einem ungünstigen Falle, d. h. bei subazidem oder neutralem Magensaft oder sogar bei alkalischem Mageninhalt wird der Arzneistoff nicht freigesetzt. Zwar löst sich die erste, wohl magensaftresistente, aber nicht alkaliresistente Lackschicht, und die Magenflüssigkeit tritt nach dem Auflösen der isolierenden Zwischenschicht an die darm- und alkaliresistente Lackschicht, die nicht aufgelöst wird. Zwar beginnen sogleich die oben erwähnten Diffusionsvorgänge. Da jedoch durch geeignete Zusammensetzung und/oder Menge der Lacklösung die Diffusion in einem langsam verlaufenden Umfang gehalten wird, ist selbst in diesem ungünstigen Falle dafür gesorgt, daß der Arzneistoff immer noch zur Hauptsache erst im Ileum abgegeben wird.

Es ist auch möglich, die als Diffusion verlaufende Arzneistoffabgabe aus dem Kern durch die alkaliresistente Lackschicht hindurch dadurch zu regulieren, daß der Kern nicht nur aus wasserlöslichen oder verdaulichen Substanzen (Arzneistoff und z. B. Milchzucker und Stärke) besteht, sondern zu einem mehr oder weniger großen Teil aus wasser- und/oder alkaliunlöslichen oder langsam oder gar unverdaulichen indifferenten Substanzen (z. B. Baryumsulfat, Tricalciumphosphat, Calciumcarbonat, hochschmelzende Wachse, Zin, gehärtetes Ricinusöl) besteht.

Weiterhin braucht die Anwendung von alkali- und säurelöslichen Lackfilmen sich nicht nur auf je einen außen unter der Deckschicht (D) liegenden magensaftresistente (mF) und einen innen liegenden darmresistente Film (dF) zu beschränken. Es lassen sich unter Auftragen einer dazwischenliegenden hydrophilen Isolierschicht (J) folgende Schichten auf den Kern (K) auftragen:



Auch ein dreifaches Vorkommen von mF oder dF oder von beiden ist möglich. Weiterhin brauchen die Isolierschichten nicht arzneistofffrei zu sein, sondern können Bruchteile des im Kern vorliegenden Arznei-

## I 204 363

5

stoffes eingestreut enthalten. Im obigen Schema enthalten somit außer  $K$  auch ein oder mehrere oder alle  $J$  denselben Arzneistoff in geeigneter Dosis. Weiterhin

Als magensaftresistente Überzüge kommen z. B. folgende Substanzen in Frage:

Keratin,  
Schellack,  
Acetyl-phthalyl-cellulose,  
Acetyl-auczinyll-cellulose,  
Mischpolymerisate aus Styrol und Maleinsäure-anhydrid,

ist es möglich, daß sich in einem, in mehreren oder in allen  $J$  einer oder mehrere andere Arzneistoffe befinden als in  $K$ .

6

Mischpolymerisate aus Maleinsäurebutyl-halb-ester + Styrol + geringen Mengen Acrylsäure-Polyvinylpyridine,  
Mischpolymere von Vinylpyridin mit Styrol oder Methacrylsäure,  
Copolymere von Maleinsäureanhydrid und Vinyl-methyläther.

Als darmfeste Überzüge kommen z. B. folgende Lacksubstanzen in Frage:

Mischpolymerisate oder Polymerisatgemische von Aminoestern, besonders des Dimethylamino-äthylesters, der Acrylsäure oder Methacrylsäure,  
Benzylamino-methyl-cellulose,  
Polyvinylpiperidylacetacetal,

Dodecylamin-N-lactosid,  
Vinyläthylamino-vinylacetat-copolymer,  
Acetylcellulose-p-aminobenzoat,  
Sucrose-aminobenzoat,  
Mannitol-p-aminobenzoat,  
Celluloseacetat-diäthylaminoacetat.

Beispiele von Arzneistoffen, für die eine solche orale Zubereitung wünschenswert ist, betreffen Emetin und Dehydroemetin. Diese Arzneistoffe werden bei Amoebiasis und Schistosomiasis, zwei Darminfektionen, verwendet. Ihrer ausgezeichneten Wirkung steht der Nachteil gegenüber, daß die orale Verträglichkeit sehr schlecht ist, selbst wenn magensaftresistente Zubereitungen verwendet werden. Nausea, Erbrechen, Bauchschmerzen und Diarrhoe treten in einer sehr großen Zahl von Fällen auf. Diese Nebenerscheinungen lassen sich in weitaus den meisten Fällen zum Verschwinden bringen oder wenigstens so weit reduzieren, daß sie erträglich werden, wenn die hier geschilderten oralen Zubereitungen mit einem magensaftresistenten Film in den äußeren und mit einem darmfesten Film in den inneren Schichten der Drageehülle hergestellt werden, wobei diese Hülle den Kern mit Emetin oder Dehydroemetin umschließt.

Als weitere Arzneistoffe, die wegen ihrer schlechten Verträglichkeit erst in den tieferen Abschläuchen des Dünndarms allmählich freigegeben werden sollen und für die deshalb die hier geschilderte Zubereitung in Betracht gezogen werden darf, da sie auch noch in den unteren Darmabschnitten resorbiert werden, kommen in Frage: Brechweinstein, Acetylsalicylsäure und ihr Natrium- und Calciumsalz, Natriumsalicylat, p-Aminosalicylsäure und ihr Natrium- und Calciumsalz.

## Beispiel

Zur Herstellung von 1000 Tablettenkernen werden 25 g Emetin-hydrochlorid oder Dehydroemetin-dihydrochlorid mit 70 g Milchzucker gemischt und mit einem Kleister aus 2,5 g gequollener Maistärke in 17,5 g Wasser befeuchtet und granuliert. Nach Zusatz von 0,5 g Magnesiumstearat und 2 g Talk, die homogen unter das Granulat gemischt werden, wird die Tablettenmasse zu 1000 bikonvexen Kernen von 7 mm Durchmesser geprägt. Auf diese Kerne wird eine Lösung aus

2 Gewichtsteile Celluloseacetat-n,n-diäthylaminoacetat (I),

1 Gewichtsteil Methanol und  
17 Gewichtsteile Methylenchlorid

30 in 15 Aufgüssen unter jeweiligem Trocknen aufgetragen. Die mit I alkali- und darmfesten abgedeckten Kerne werden 12 Stunden lang bei 40°C getrocknet. Hierauf wird ein Gelatine-Zuckersirup der Zusammensetzung

15 Gewichtsteile weiße Gelatine,  
291 Gewichtsteile Wasser,  
564 Gewichtsteile Zucker,  
130 Gewichtsteile Arabischgumumischleim

so lange unter jeweiliger Trocknung aufgezogen, bis ein Gesamtgewicht von 130 g erreicht ist. Nach 12stündigem Trocknen bei 40°C wird eine Lacklösung der Zusammensetzung

1,5 Gewichtsteile Celluloseacetat-phthalat (II),  
0,75 Gewichtsteile Methanol,  
12,75 Gewichtsteile Methylenchlorid.

35 in 15 Aufgüssen unter jeweiliger Trocknung aufgetragen. Die mit II nun zusätzlich saure- und magensaftresistent überzogenen Dragées werden 12 Stunden lang bei 40°C getrocknet. Hierauf wird mit dem oben angegebenen Gelatine-Zuckersirup auf ein Gesamtgewicht von 170 g drageiert und schließlich mit dem gleichen Gelatinesirup, aber mit einem Lebensmittel-farbstoff gefärbt, eine gefärbte Zuckerschicht aufgetragen, bis das Gesamtgewicht der Dragées 200 g beträgt. Nach dem Glätten der Oberfläche wird nach dem Einlegen eines Stückes Bienenwachs in die Masse der Dragées unter ständiger Rotation des Kessels poliert.

40 Zur Prüfung der Wirkstoffabgabe werden 10 Dragées in den Zersetzungs- und Zersetzungstester nach USP XVI gegeben und nach der sogenannten Halbchange-Methode behandelt. Die 10 Dragées werden 1 Stunde lang in künstlichem

1.204.363

7

Magensaft von 37°C vom pH = 1,3 bewegt; nach dieser Zeit wird die Hälfte des künstlichen Magensaftes entfernt und durch das gleiche Volumen künstlichen Darmsaft vom pH = 7,5 ersetzt.

Die herausgenommene Hälfte künstlichen Magensaftes wird auf aus den Dragées herausdiffundiertes Emetin bzw. Dehydroemetin analysiert.

In der Mischung aus künstlichem Magensaft und Darmsaft, die ein pH von etwa 3,5 und eine Temperatur von 37°C aufweist, werden die Dragées eine weitere Stunde im Zerfallsprüfer bewegt. Hierauf wird wieder die Hälfte künstlichen Verdauungsaftes herausgenommen, auf Emetin bzw. Dehydroemetin analysiert und durch ein gleiches Volumen künstlichen Darmsaftes ergänzt. Nach je einer Stunde Bewegung der Dragées im Prüfer werden die gleichen Handlungen stets wieder vorgenommen, wobei das pH nach der zweiten Stunde auf 6,3, nach der dritten auf 7,0 und nach jeder weiteren Stunde allmählich auf 7,5 ansteigt.

Das Beispiel eines Verlaufes der Wirkstoffabgabe in vitro zeigt die folgende Tabelle. Die Abgabe des Wirkstoffes erfolgt erst nach 2 Stunden und setzt so verzögert ein, daß die Wirkstoffabgabe linear pro Stunde um rund 10% zunimmt.

8

Stunden	Aus den Dragées abgegebene Arzneistoffmenge (deklarierte Menge = 100 %)
3	17%
4	24%
5	34%
6	43%
7	54%
8	61%
9	74%

## Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung einer oralen Arznei zubereitung in Form von Granulatkörnern, Tabletten, Oclatinekapselfn, Dragées, die ihren Wirkstoff erst im Ileum abgibt, dadurch gekennzeichnet, daß man einen arzneistoffhaltigen Kern zuerst mit einer säurelöslichen, alkali- und darmensaftresistenten Schicht, sodann mit einer wasserlöslichen Zwischenschicht und schließlich mit einer alkalilöslichen, sture- und magensaftresistenten Schicht überzieht.